

10/500599
Rec'd PCT/PTO 01 JUL 2004
PCT/JP03/00647

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

24.01.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 7月 5日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-197135

[ST.10/C]:

[JP2002-197135]

出 願 人

Applicant(s):

宇部興産株式会社

REC'D 21 MAR 2003

WIPO

PCT

PRIORITY

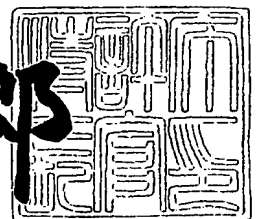
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 3月 4日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3013160

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 TSP020701
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D487/04

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 福田 泰久

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 敷田 庄司

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 1 0
宇部興産株式会社 宇部ケミカル工場内

【氏名】 奥 正吉

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 1 0
宇部興産株式会社 宇部ケミカル工場内

【氏名】 大田 裕之

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 1 0
宇部興産株式会社 宇部ケミカル工場内

【氏名】 曾根 将則

【特許出願人】

【識別番号】 000000206
【氏名又は名称】 宇部興産株式会社
【代表者】 常見 和正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 012254

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項1】

水の存在下、一般式(1)

【化1】



(式中、 R^1 は、炭素数1~4のアルキル基を示す。)

で示される3-アルコキシアクリロニトリル及び一般式(2)

【化2】



(式中、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なっても良い、炭素数1~4のアルキル基を示す。)

で示される3,3-ジアルコキシプロピオニトリルからなる群から選ばれた少なくとも1種のニトリル化合物にニトロソ化剤を反応させた後、次いで、一般式(3)

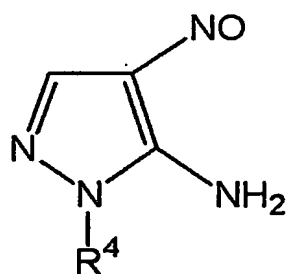
【化3】



(式中、 R^4 は、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基又はアリアル基を示す。)

で示されるヒドラジン化合物を反応させることを特徴とする、一般式(4)

【化 4】



(4)

(式中、 R^4 は、前記と同義である。)

で示される5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬・農薬等の合成中間体として有用な5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製法に関する。5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物は、毛髪染料や、抗腫瘍剤中間体として有用な4,5-ジアミノピラゾール誘導体の合成原料として利用出来る（例えば、特開昭60-56981号公報、特開昭62-273979号公報、特表平7-502542号公報）。

【0002】

【従来技術】

従来、5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製法としては、特開昭62-273979号公報等に、塩化水素の存在下、5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-ピラゾールに亜硝酸イソアミルを反応させて、5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾール塩酸塩を得る方法が開示されている。しかしながら、この方法では、反応操作が繁雑である上に、目的物の収率が低いという問題があった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、簡便な方法によって、入手が容易な原料より、目的とする5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物を収率良く製造する、工業的に好適な5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製造法を提供するものである。

【 0 0 0 4 】

【課題を解決するための手段】

本発明の課題は、水の存在下、一般式（1）

【 0 0 0 5 】

【化 5】



【 0 0 0 6 】

（式中、 R^1 は、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基を示す。）

で示される 3-アルコシアクリロニトリル及び一般式（2）

【 0 0 0 7 】

【化 6】



【 0 0 0 8 】

（式中、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なっても良い、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基を示す。）

で示される 3,3-ジアルコシプロピオニトリルからなる群から選ばれた少なくとも 1 種のニトリル化合物にニトロソ化剤を反応させた後、次いで、一般式（3）

【 0 0 0 9 】

【化 7】



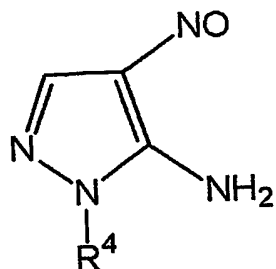
【 0 0 1 0 】

（式中、 R^4 は、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基又はアリール基を示す。）

で示されるヒドラジン化合物を反応させることを特徴とする、一般式（4）

【0011】

【化8】



(4)

【0012】

(式中、 R^4 は、前記と同義である。)

で示される5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製造法によって解決される。

【0013】

【発明の実施の形態】

本発明の反応において使用するニトリル化合物（3-アルコシアクリロニトリル又は3,3-ジアルコシプロピオニトリル）は、前記の一般式（1）又は（2）で示される。その一般式（1）又は（2）において、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、炭素数1～4のアルキル基を示し、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基である。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0014】

本発明の反応において使用する水としては、反応系内に直接添加する以外に、ニトロソ化剤を発生させる際に副生する水でも良く、その使用量は、ニトリル化合物1molに対して、好ましくは0.8～500mol、更に好ましくは1.0～250molである。

【0015】

本発明の反応において使用するニトロソ化剤としては、例えば、亜硝酸；ニトロシルフルオライド、ニトロシルクロライド、ニトロシルブロマイド、ニトロシルヨードライド等のニトロシルハライド類；ニトロシルギ酸、ニトロシル酢酸等のニトロシルカルボン酸類；ニトロシル硫酸が挙げられるが、好ましくはニトロシルハライド、ニトロシル硫酸、更に好ましくはニトロシルクロライド、ニトロシ

ル硫酸が使用される。なお、前記のニトロシルハライドは、市販品又は別途合成したガスをそのまま反応系内に供給しても良いが、例えば、①アルキルナイトライトとハロゲン化水素（又はその水溶液）、②亜硝酸アルカリ金属塩とハロゲン化水素（又はその水溶液）、又は、③窒素酸化物とハロゲン化水素（又はその水溶液）を反応させる等の方法によって、直接反応系内でニトロシルハライドを発生させても良い。

【0016】

前記ニトロソ化剤の使用量は、ニトリル化合物1molに対して、好ましくは0.5～10mol、更に好ましくは0.8～5molである。

【0017】

本発明の反応において使用するヒドラジン化合物は、前記の一般式（3）で示される。その一般式（3）において、 R^4 は、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基又はアリール基を示す。前記のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等が挙げられ、前記のアリール基としては、例えば、フェニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。また、前記の置換基としては、例えば、ヒドロキシル基；メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等のアルキル基（これらの基は、各種異性体を含む。）；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等のアルコキシ基（これらの基は、各種異性体を含む。）；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；トリフルオロメチル基等のハロゲン化アルキル基；ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等のハロゲン化アルコキシ基；ニトロ基が挙げられる。又、置換基の位置や数は特に限定されない。

【0018】

前記 R^4 は、好ましくはヒドロキシル基で置換されている炭素数1～4のアルキル基、更に好ましくはヒドロキシエチル基である。

【0019】

前記ヒドラジン化合物の使用量は、ニトリル化合物1molに対して、好ましくは0.5～2.0mol、更に好ましくは0.7～1.5molである。

【0020】

本発明の反応は、溶媒の存在下で行うのが好ましく、その溶媒としては反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；クロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸類；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸エチル等のカルボン酸エステル類が挙げられるが、好ましくは水、アルコール類、更に好ましくは水、メタノール、エタノールが使用される。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0021】

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、ニトリル化合物1gに対して、好ましくは0.5～100g、更に好ましくは1～50gである。

【0022】

本発明の反応は、例えば、窒素雰囲気にて、ニトリル化合物、ニトロソ化剤及び溶媒を混合して、好ましくは-70～100℃、更に好ましくは-30～50℃で攪拌しながら反応させた後、次いで、ヒドラジン化合物を添加して、好ましくは-30～200℃、更に好ましくは-15～150℃で攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応圧力は特に制限されない。

【0023】

なお、本発明の反応では、塩酸等の酸を存在させることによって、反応速度を高めることも出来る。

【0024】

本発明の反応によって5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の酸塩が得られるが、これは塩基（例えば、アンモニア水）で中和することによって、遊離の5-

アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物としても取得することが出来る。なお、5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物は、濾過、抽出、濃縮、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

【 0 0 2 5 】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【 0 0 2 6 】

実施例 1 (5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾールの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積2000mlのフラスコに、36質量%塩酸527g(5.20mol)を加えた後、液温を15~25℃に維持しながら、97.7質量%3-メトキシアクリロニトリル100g(1.18mol)、33質量%亜硝酸ナトリウム水溶液300g(1.43mol)及びメタノール200mlの混合液をゆるやかに滴下し、攪拌しながら同温度で30分間反応させた。

次いで、反応系内に窒素を吹き込んでニトロシルハライドを除去した後、反応液の温度を15~25℃に維持しながら、80.5質量%2-ヒドロキシエチルヒドラジン115g(1.22mol)及び水150gをゆるやかに滴下し、攪拌しながら40℃で2時間反応させた。

反応終了後、反応液を10℃まで冷却して水90gを加えた後、28質量%アンモニア水257ml(3.81mol)をゆるやかに滴下し、40℃で20分間、5℃で1時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、冷水140mlで洗浄した後に減圧下40℃で乾燥させ、赤橙色結晶として、5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾール111.2gを得た(単離収率:60.4%)。

【 0 0 2 7 】

実施例 2 (5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾールの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積100mlのフラスコに、3,3-ジメトキシプロピオニトリル5.0g(43.5mmol)及び45質量%亜硝酸ナトリウム水溶液13.3g(87.0mmol)を加え、液温を0℃まで冷却した後に、36質量%塩酸16g(158mmol)をゆるやかに滴下し、攪拌しながら同温度で1時間、更に25℃まで

昇温させ1時間反応させた。

次いで、反応系内に窒素を吹き込んでニトロシルハライドを除去した後、反応液にメタノール7.8gを加えて10℃まで冷却した。その後、80.5質量%2-ヒドロキシエチルヒドラジン5.3g(56.1mmol)をゆるやかに滴下し、攪拌しながら25℃で4時間、40℃で2時間反応させた。

反応終了後、反応液を10℃まで冷却して28質量%アンモニア水7ml(104mmol)をゆるやかに滴下した後、反応液を減圧下で濃縮すると結晶が析出した。析出した結晶を濾過し、冷水5mlで洗浄した後に減圧下40℃で乾燥させ、赤橙色結晶として、5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾール3.2gを得た(単離収率：47.2%)。

【0028】

実施例3 (5-アミノ-1-メチル-4-ニトロソピラゾールの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積100mlのフラスコに、36質量%塩酸25.3g(250mmol)を加えた後、液温を15℃に冷却し、液温を15～25℃に維持しながら、97.7質量%3-メトキシアクリロニトリル5.0g(58.8mmol)、33質量%亜硝酸ナトリウム水溶液15.0g(72.5mmol)及びメタノール10mlの混合液をゆるやかに滴下し、攪拌しながら同温度で15分間反応させた。

次いで、反応系内に窒素を吹き込んでニトロシルハライドを除去した後、メチルヒドラジン3.3g(72.5mmol)をゆるやかに滴下し、攪拌しながら40℃で2時間反応させた。

反応終了後、反応液を10℃まで冷却した後、28質量%アンモニア水16ml(237mmol)をゆるやかに滴下すると結晶が析出した。析出した結晶を濾過し、冷水7mlで洗浄した後に減圧下40℃で乾燥させ、赤褐色結晶として、5-アミノ-1-メチル-4-ニトロソピラゾール3.4gを得た(単離収率：44.8%)。

5-アミノ-1-メチル-4-ニトロソピラゾールの物性値は以下の通りであった。

【0029】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)) ; 3.51(2.4H,s)、3.58(0.6H,s)、7.02(0.2H,s)、7.85～8.20(2H,br)、8.51(0.8H,s)

【0030】

【発明の効果】

本発明により、簡便な方法によって、入手が容易な原料より、目的とする5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物を収率良く製造する、工業的に好適な5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製造法を提供することが出来る。

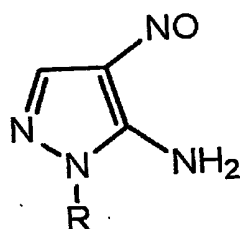
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、簡便な方法によって、入手が容易な原料より、目的とする5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物を収率良く製造する、工業的に好適な5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製造法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、水の存在下、3-アルコキシアクリロニトリル及び3,3-ジアルコキシプロピオニトリルからなる群から選ばれた少なくとも1種のニトリル化合物にニトロソ化剤を反応させた後、次いで、ヒドラジン化合物を反応させることを特徴とする、一般式(1)

【化1】



(1)

(式中、Rは、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基又はアリール基を示す。)

で示される5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製造法によって解決される。

特 2002-197135

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-197135
受付番号	50200988469
書類名	特許願
担当官	第五担当上席
作成日	平成14年 7月 8日

<認定情報・付加情報>
【提出日】

平成14年 7月 5日

次頁無

出証特2003-3013160

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000206]

1. 変更年月日	2001年 1月 4日
[変更理由]	住所変更
住 所	山口県宇部市大字小串1978番地の96
氏 名	宇部興産株式会社